

524,653

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

Rec'd PCT/PTO

17 FEB 2005

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日:

2004年3月4日(04.03.2004)

PCT

(10) 国际公布号:

WO 2004/018444 A1

(51) 国际分类号: C07D 307/88, A61K 31/343

(21) 国际申请号: PCT/CN2002/000579

(22) 国际申请日: 2002年8月21日(21.08.2002)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 中奇制药技术(石家庄)有限公司(ZHONGQI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY (SHIJIAZHUANG) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国河北省石家庄市中山西路276号, Hebei 050051 (CN).

(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 牛占旗(NIU, Zhan-qi) [CN/CN]; 赵凯(ZHAO, Kai) [CN/CN]; 刘文娟(LIU, Wen-juan) [CN/CN]; 周桂荣(ZHOU, Gui-rong) [CN/CN]; 刘超(LIU, Chao) [CN/CN]; 王荣端(WANG, Rong-duan) [CN/CN]; 苑洪忠(YUAN, Hong-zhong) [CN/CN]; 郭文敏(GUO, Wen-min) [CN/CN]; 闫随朝(YAN, Sui-chao) [CN/CN]; 白敏(BAI, Min) [CN/CN]; 中国河北省石家庄市中山西路276号, Hebei 050051 (CN).

(74) 代理人: 永新专利商标代理有限公司北京办事处(NTD PATENT & TRADEMARK AGENCY LTD., BEIJING OFFICE); 中国北京市金融大街27号投资广场A座10层, Beijing 100032 (CN).

(81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

本国际公布:

— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: CLATHRATES OF BUTYLPHTHALIDE WITH CYCLODEXTRIN OR ITS DERIVATIVES, A PROCESS FOR THEIR PREPARATIONS AND THE USE THERE OF

(54) 发明名称: 丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物及其制备方法和用途

(57) Abstract: The present invention relates to the clathrates of butylphthalide, which is D,L-mixed or levorotatory, with cyclodextrin or its derivatives, a process for their preparations and the use thereof. In the invention, the butylphthalide is included with cyclodextrin or its derivatives, preferred hydroxypropyl- β -cyclodextrin, in order to improve the water-solubility of butylphthalide, develop clinical solid or liquid formulation and so that the curing effect of butylphthalide can exhibit better. The clathrate, in which the mole ratio of butylphthalide and cyclodextrin or derivatives thereof is 1:1-10, can be used in preparing transfusion, injection, injectable powder, orally liquid, syrup, tablets, granules, dispersible tablets and others.

(57) 摘要

本发明涉及丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物及其制备方法和用途, 本发明所述丁苯酞是指混旋丁苯酞和左旋丁苯酞。

为提高丁苯酞的水溶性, 开发临床所需的固体剂型、液体剂型, 以便更好地发挥丁苯酞的治疗作用, 本发明应用环糊精或环糊精衍生物对丁苯酞进行包合, 该包合物含丁苯酞和环糊精或环糊精衍生物, 二者的分子摩尔比为 1: 1-10, 环糊精或环糊精衍生物优选羟丙基- β -环糊精。该包合物可用于制备输液、水针、粉针、口服液、糖浆剂、片剂、胶囊、颗粒剂、分散片等多种剂型。

WO 2004/018444 A1

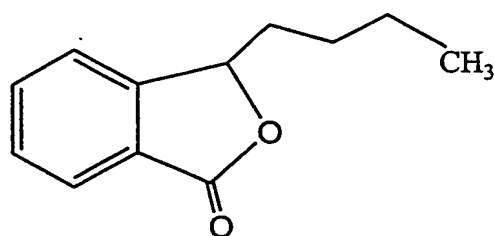
丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及一种药物组合物，具体地说，本发明涉及丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物及其制备方法和用途，所述活性成分丁苯酞指混旋丁苯酞或左旋丁苯酞。

背景技术

丁苯酞是一种不溶于水的油性物质，结构如下：



由于它含有一个手性碳原子，因此它存在两种光学异构体，即左旋丁苯酞和右旋丁苯酞。在中国专利 98125618.X 中，公开了左旋丁苯酞在制备抗血栓形成及抗血小板凝聚药物中的应用，清楚地表明本品具有调节 NOS-NO-cGMP 系统功能及脑缺血后神经细胞花生四烯酸代谢的作用。在中国专利 93117148.2 中，公开了芹菜甲素在制备预防和治疗哺乳动物或人类脑缺血引起的疾病的药物中的应用，芹菜甲素即为无旋光活性的丁苯酞。

丁苯酞既可以从天然植物芹菜籽油中提取直接得到，也可以通过合成获得，在中国专利 99109673.8 及现有文献：杨峻山，苏亚伦，药学通报，1984，31；671 中，都有不同程度的报道，使得丁苯酞的得到变成现实。

无论是治疗因脑缺血引起的各类疾病，还是治疗血栓，都无一

例外的需要所使用的药物制剂具有快速释放、迅速达到治疗效果的目的，采用静脉滴注是临床上对于急性病症的最常用方法，由于丁苯酞呈油性，只能将其简单地制成软胶囊供口服使用，因此将丁苯酞制成注射剂，必须首先解决其不溶于水的问题。

为深入研究丁苯酞在临床上的可应用性，克服现有技术的不足之处，本申请人于 2001 年 6 月 18 日申请了“一种丁苯酞环糊精衍生物包合物及其制备方法和用途”，在该发明中解决了丁苯酞不溶于水的问题，当时尚未对左旋丁苯酞进行研究。

发明内容

本发明要解决的技术问题是提供一种丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物及其制备方法和用途，通过环糊精或环糊精衍生物对丁苯酞的包合作用，来提高丁苯酞的水溶性，所述丁苯酞是指混旋丁苯酞或左旋丁苯酞，该包合物可以开发成临床所适用的多种固体剂型和液体剂型。

本发明解决其技术问题所采取的方案为：

丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物含有丁苯酞和环糊精或环糊精衍生物，丁苯酞与环糊精或环糊精衍生物的分子摩尔比为 1：1~10。

以上所述丁苯酞是指混旋丁苯酞或左旋丁苯酞。

以上所述环糊精包括： α -环糊精、 β -环糊精， γ -环糊精。

以上所述环糊精衍生物包括：羟乙基- β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、二羟丙基 β -环糊精、甲基- β -环糊精、葡萄糖环糊精、麦芽糖环糊精、麦芽三糖环糊精、羧甲基环糊精、磺烷基环糊精。

在上述的环糊精衍生物中，优选羟丙基- β -环糊精。

丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物的制备方法如下：

将环糊精或环糊精衍生物加入适宜溶媒中，制成浓度范围在 5~60% 的溶液，按照丁苯酞与环糊精或环糊精衍生物的分子摩尔比 1: 1~10 的范围，将丁苯酞加入上述溶液，搅拌至澄清透明溶液，无油滴存在，即得液体丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物。

上述的制备过程中，可以将液体丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物于 40~80℃ 的温度下干燥，即得固体丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物。

上述的制备过程中，还可以将液体丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物浓缩至环糊精或环糊精衍生物浓度范围在 10~15% (W/V) 的溶液，冷藏 12 小时，使其析出白色沉淀，过滤，于 40~80℃ 干燥，即得固体丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物。

本发明中丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物的制备方法，也可以是将环糊精或环糊精衍生物置于胶体磨或研钵中，加入适量的适宜溶媒搅拌，使成糊状物，按照丁苯酞与环糊精或环糊精衍生物的分子摩尔比 1: 1~10 的范围，将丁苯酞加入上述糊状物中，研磨 1~5 小时，得均一的粘稠糊状物，过滤，40~80℃ 干燥，即得固体丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物。

本发明中丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物的制备方法，还可以是将环糊精或环糊精衍生物加入适宜溶媒中，制成浓度范围在 5~60% 的溶液，按照丁苯酞与环糊精或环糊精衍生物的分子摩尔比 1: 1~10 的范围，将丁苯酞溶解于适量的 99% 乙醇中，搅拌，干燥，即得固体丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物。

以上所述干燥方法可以使用直接干燥、喷雾干燥、冷冻干燥等干燥方法。

以上所述适宜溶媒可以是水、乙醇、甲醇、丙醇、异丙醇、乙二醇、丙二醇、丙三醇、丙酮，也可以是任意两种或两种以上的混

合溶媒，其中优选水。

该液体丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物可直接用于制备输液、水针、粉针、口服液、糖浆剂等液体剂型；固体丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物可制成片剂、胶囊、颗粒剂、分散片等固体剂型。

本发明的有益效果是通过环糊精或环糊精衍生物对丁苯酞进行包合，使丁苯酞分子包埋于环糊精或环糊精衍生物分子的管状结构中，成为丁苯酞环糊精或环糊精衍生物的包合物，从而提高丁苯酞的水溶性，使丁苯酞这一活性成分以包合物的形式直接应用于固体、液体剂型，解决了丁苯酞水溶性低、不能直接用于固体剂型、尤其是注射剂型的缺欠。

环糊精或环糊精衍生物是一种毒性较小的水溶性药用辅料，用其制备的丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物适合于制成多种液体制剂和固体制剂。丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物，具有水溶性好、血管刺激性小的特点。经测定在 25℃ 时，丁苯酞羟丙基- β -环糊精包合物在水中的溶解度达 924mg/100ml，特别适用于制备液体制剂。克服了丁苯酞不能制备水溶性制剂的缺点，由于提高了水溶性，用其制备的固体制剂具有崩解快、溶出好、生物利用度高的特点，更利于临床应用。

用丁苯酞羟丙基- β -环糊精包合物进行的血管刺激性试验如下：

取家兔 8 只分为两组，即试验组和对照组，试验组由兔耳缘静脉缓慢滴注该包合物，每日一次，剂量 2.45g/kg，加 5% 葡萄糖注射液 40ml，滴速 1.5ml/分钟，连续给药 3 天；对照组给予 10% 冰醋酸，在对侧兔耳滴注 5% 葡萄糖注射液为阴性对照，连续给药 3 天。结果表明：试验组连续给药 3 天，局部未见异常，与对侧注射 5% 葡

萄糖注射液一样，而注射 10%冰醋酸后可见局部充血、变厚、渗出。

本实验说明，滴注该包合物对动物的血管刺激小，适合于将该包合物制备成注射剂型。

具体实施方式

在本发明的技术方案中，以羟丙基- β -环糊精作为包合剂，是本发明的优选条件。

在本发明的技术方案中，用于溶解环糊精或环糊精衍生物的适宜溶媒优选水。

为更好地说明本发明的技术方案，特给出以下实施例，但本发明并不仅限于此。

实施例 1：制备固体丁苯酞羟丙基- β -环糊精衍生物包合物

(1) 称取 32.38g (0.0210mol) 羟丙基- β -环糊精，倒入 400ml 蒸馏水中，搅拌溶解；

(2) 另称取丁苯酞 1g (0.0052mol)，倒入上述羟丙基- β -环糊精溶液中；

(3) 混合液以磁力搅拌方法搅拌 20 分钟，搅拌速度以液体不外溅为宜，观察溶液至澄清透明，即得液体丁苯酞羟丙基- β -环糊精包合物。

(4) 将液体丁苯酞羟丙基- β -环糊精包合物过滤膜，分装西林瓶，冷冻干燥

IR (KBr): 3393.46, 2931.26, 1158.24, 1081.60, 1032.07, 946.55, 580.68。

^{13}C -NMR: δ 131.47, 105.07, 84.03, 76.29, 75.04, 74.93, 62.89 ppm

实施例 2：制备固体左旋丁苯酞羟丙基- β -环糊精包合物

(1) 称取 32.38g (0.0210mol) 羟丙基- β -环糊精，倒入 400ml 蒸馏水与 20ml 无水乙醇的混合液中，搅拌溶解；

(2) 另称取左旋丁苯酞 1g (0.0052mol)，倒入上述羟丙基- β -环糊精溶液中；

(3) 混合液以磁力搅拌方法搅拌 20 分钟，搅拌速度以液体不外溅为宜，观察溶液至澄清透明，即得液体左旋丁苯酞羟丙基- β -环糊精包合物。

(4) 将液体左旋丁苯酞羟丙基- β -环糊精包合物浓缩，减压干燥，即得固体左旋丁苯酞羟丙基- β -环糊精包合物。

实施例 3：制备固体丁苯酞羟丙基- β -环糊精包合物

(1) 称取 8.2g (0.0053mol) 羟丙基- β -环糊精，放入研钵中加入约 4ml 水，研磨使成糊状；称 1g (0.0052mol) 丁苯酞，倒入研钵中；

(2) 混合液研磨 2 小时，得到均一粘稠物，过滤，60℃干燥 4 小时，取出研磨粉碎即得。

实施例 4：用左旋丁苯酞羟丙基- β -环糊精包合物制备冻干粉针

(1) 称取左旋丁苯酞 1g (0.0052mol)；

(2) 另将 82g (0.053mol) 羟丙基- β -环糊精溶于 150ml 蒸馏水中；

(3) 将左旋丁苯酞加入羟丙基- β -环糊精溶液中搅拌包合；

(4) 上述液体置冻干机中，冷冻干燥压盖即得冻干粉针。

实施例 5：制备丁苯酞羟丙基- β -环糊精包合物的氯化钠输液

(1) 称取 32.38g (0.0210mol) 羟丙基- β -环糊精，倒入 400ml 蒸馏水中搅拌溶解，加入 0.5g 输液用活性炭，搅拌加热至 80℃，保温 14 分钟，过滤脱炭。

(2) 另称取 1g (0.0052mol) 丁苯酞，用 10ml 乙醇溶解，倒入羟丙基- β -环糊精溶液中，磁力搅拌 20 分钟，(速度控制在液体不向外产生飞溅)，观察得到澄清透明无丁苯酞油滴的丁苯酞羟丙基- β -环糊精包合物溶液。

(3) 包合物溶液补水至 800ml，加入注射用 7~8g 氯化钠，测 PH，并用 0.05N 的盐酸和 0.05N 的氢氧化钠调 PH=3.5~7，补水至 1000ml，加入 0.1g 注射用活性炭，搅拌 20 分钟。

(4) 液脱炭灌装 (100ml/瓶)，115℃、30 分钟热压灭菌即得。

实施例 6：制备丁苯酞羟丙基- β -环糊精包合物的葡萄糖输液

(1) 丁苯酞羟丙基- β -环糊精包合物溶液制备过程同实施例 5 的 (1)、(2)；

(2) 称取注射用葡萄糖 50g，加水搅拌溶解使体积达 100ml，加入 0.1g 活性炭，加热微沸 15 分钟，脱炭。

(3) 葡萄糖液倒入包合物溶液中，补水至 800ml，用 0.05N 的盐酸和 0.05N 氢氧化钠调 PH=4，补水至 1000ml，加入 0.1g 注射用活性炭，搅拌 20 分钟。

(4) 溶液分别用过滤器或砂滤棒 (孔径 1.0 μ m、0.45 μ m、0.22 μ m) 进行粗滤、精滤，然后灌装，115℃、30 分钟热压灭菌即得。

实施例 7：用左旋丁苯酞羟丙基- β -环糊精包合物制备无菌粉针

(1) 在无菌操作室内，称取 32.38g (0.0210mol) 羟丙基- β -环

糊精，加水溶解成 90ml，加入 0.1g 注射用活性炭，加热微沸 15 分钟，过滤脱碳。

(2) 称取左旋 1g (0.0052mol) 丁苯酞，倒入羟丙基- β -环糊精中。

(3) 磁力搅拌混合液体 20 分钟，(搅拌强度以液体不产生飞溅为宜)，观察液体澄清透明无油滴时，即得左旋丁苯酞羟丙基- β -环糊精包合物溶液。

(4) 包合物溶液补水至 100ml，过 0.22 μ m 滤膜，分装于 10ml 的西林瓶中 (2~3ml/瓶)，冷冻干燥压盖即得。

实施例 8：用 β -环糊精包合左旋丁苯酞

称取 3.5g β -环糊精，加入 100ml 蒸馏水，加热 40℃~60℃，使 β -环糊精溶解，加入 1g 左旋丁苯酞，机械搅拌 2~3 小时后，冰箱冷藏 4 小时，过滤，用乙醇洗涤后，干燥即得 β -环糊精左旋丁苯酞包合物，该包合物按固体制剂方法制备片剂、胶囊等剂型。

权 利 要 求 书

1、一种丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物，其特征在于：含有丁苯酞和环糊精或环糊精衍生物，丁苯酞与环糊精或环糊精衍生物的分子摩尔比为 1：1~10。

2、根据权利要求 1 所述的丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物，其特征在于：丁苯酞是指混旋丁苯酞或左旋丁苯酞。

3、根据权利要求 1 所述的丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物，其特征在于：环糊精包括： α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精、

4、根据权利要求 1 所述的丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物，其特征在于：环糊精衍生物包括：羟乙基- β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、二羟丙基- β -环糊精、甲基- β -环糊精、葡萄糖环糊精、麦芽糖环糊精、麦芽三糖环糊精、羧甲基环糊精、磺烷基环糊精。

5、根据权利要求 1 或 4 所述的丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物，其特征在于：环糊精衍生物优选羟丙基- β -环糊精。

6、一种丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物的制备方法，其特征在于：将环糊精或环糊精衍生物加入适宜溶媒中，制成浓度范围在 5~60% 的溶液，加入丁苯酞，搅拌，即得液体丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物。

7、根据权利要求 6 所述的丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物的制备方法，其特征在于：将液体丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物干燥，即得固体丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物。

8、根据权利要求 6 所述的丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物的制备方法，其特征在于：将液体丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物浓缩成浓度范围在 10~15% (W/V) 的溶液，冷藏，使其析出白色沉淀，过滤，干燥，即得固体丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物。

9、一种丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物的制备方法，其特征在于：将环糊精或环糊精衍生物置于胶体磨或研钵中，加入适量适宜溶媒，使成糊状物，加入丁苯酞，过滤，干燥，即得固体丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物。

10、一种丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物的制备方法，其特征在于：将环糊精或环糊精衍生物加入适宜溶媒中，制成浓度范围在 5~60% 的溶液，将丁苯酞溶解于适量 99% 乙醇中，两溶液混合，搅拌，干燥，即得固体丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物。

11、根据权利要求 6、9 或 10 所述的丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物的制备方法，其特征在于：适宜溶媒可以是水、乙醇、甲醇、丙醇、异丙醇、乙二醇、丙二醇、丙三醇、丙酮，

也可以是任意两种或两种以上的混合溶媒，其中优选水。

12、一种丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物的用途，其特征在于：液体丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物可直接用于制备输液、水针、粉针、口服液、糖浆剂等液体剂型；固体丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物可制成片剂、胶囊、颗粒剂、分散片等固体剂型。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN02/00519

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7 C07D307/88, A61K31/343

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7 C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN, A, 1257706 (CHME-N) 28.June.2000 (28.06.00), See abstract and claims	1-12
A	CN, A, 1283621 (CHME-N) 14.Feb.2001 (14.02.01), See abstract and claims	1-12
A	Acta Pharmaceutica Sinica, Vol. 34, No. 3, March 1999, pages 172-175 Xu Haoliang & Feng Yipu "Effects of 3-n-Butylphthalde on Pial Arterioles in Focal Cerebral Ischemia Rats"	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 08. Jan. 2003 (08. 01.03)	Date of mailing of the international search report 30 JAN 2003 30.01.03
Name and mailing address of the ISA/CN 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, 100088 Beijing, China Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer Peng Telephone No. 86-10-62093847

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN02/00579

Patent Document cited in search report	Publication date	Patent Family member(s)	Publication date
CN 1283621A	28. 06.2000	none	
CN 1257706A	14. 02. 2001	none	

A. 主题的分类

IPC7 C07D307/88, A61K31/343

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

IPC7 C07D, A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
A	CN, A, 1257706 (中国医学科学院药物研究所) 28.6 月 2000 (28.06.00), 参见摘要和权利要求	1-12
A	CN, A, 1283621 (中国医学科学院药物研究所) 14.2 月 2001 (14.02.01), 参见摘要和权利要求	1-12
A	药学学报, 第 34 卷, 第 3 期, 1999 年 3 月出版, 徐皓亮、冯亦璞“丁基苯酞对局灶性脑缺血大鼠软脑膜微循环障碍的影响”, 第 172-175 页	1-12

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的专用类型:

“A” 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利
“L” 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理
“X” 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性
“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性
“&” 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期

08.1 月 2003 (08.01.03)

国际检索报告邮寄日期

30 1月 2003 (3.0.01.03)

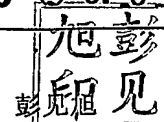
国际检索单位名称和邮寄地址

ISA/CN

中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088)

传真号: 86-10-62019451

授权官员



电话号码: 86-10-62093847

国 索 报 告
关于同族专利成员的情报

国际 号
PCT/CN02/00579

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
CN 1257706A	28. 06. 2000	无	
CN 1283621A	14. 02. 2001	无	